



I SEVEN
CONGRESS OF HEALTH

Alterações hematológicas associadas à covid – 19 em pacientes sintomáticos

Willams Alves da Silva⁸
Vanessa Gomes Amaral Almeida²
Kristiana Cerqueira Mousinho³
Mary Anne Medeiros Bandeira⁴

1 INTRODUÇÃO

COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo vírus SARS-CoV-2. Pertence a uma nova cepa do coronavírus e foi descoberta em Wuhan no início de dezembro de 2019. No entanto, antes do surto epidêmico do SARS-CoV-2, o surto mais recente foi causado pelos vírus SARS-CoV e MERS-CoV que ocorreram na China em 2003 e no Oriente Médio em 2012. Por pertencerem à mesma família, eles compartilham inúmeras semelhanças (DUARTE, 2020).

Em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde declarou a epidemia causada pelo vírus como uma grande emergência internacional de saúde pública (ESPII), e em 11 de março de 2020, foi declarada uma pandemia. Segundo a Organização Mundial da Saúde, “refere-se à distribuição geográfica da doença, não à sua gravidade”. Atualmente, a doença está surgindo em diferentes partes do mundo. Esse coronavírus, descoberto em 2019, é denominado SARS-CoV-2 e causa a doença COVID-19 (doença do coronavírus-19) (DUARTE, 2020).

Sua forma de transmissão se dá pelo contato direto, indireto ou próximo com a pessoa infectada, por meio de secreções ou gotículas respiratórias liberadas ao tossir, espirrar ou falar. Para evitar o contato com essas gotas, é recomendável manter uma distância de pelo menos um metro entre as pessoas. Para evitar o contato com essas gotículas, recomenda-se manter distância de pelo menos um metro entre as pessoas as

¹Doutorando no Programa de pós graduação em desenvolvimento e inovação tecnológica em medicamentos, Universidade Federal do Ceará – UFC, Farmacêutica, Centro Universitário CESMAC,

³Doutora em Farmacologia, Centro Universitário CESMAC e Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas – UNCISAL,

⁴Doutora em Química, Universidade Federal do Ceará,



principais formas de prevenção são o uso de sabão e álcool gel para a higienização das mãos, etiqueta respiratória, distanciamento social e o uso de máscaras em todos os ambientes (BEZERRA et al., 2020).

Sobre os aspectos patológicos da doença, sabe-se que o vírus SARS-CoV-2 entra na célula pela via hACE2, através da glicosilação. Durante este processo, o vírus depende dos gangliosídeos (preferencialmente o GM-1), que atuam como cofatores de fixação dentro da balsa lipídica, sendo necessário também o reconhecimento do hACE2 e gangliosídeos pela proteína spike. As proteases lisossomais devem ativar o processo de fusão por clivagem das proteínas de pico de superfície do coronavírus (SILVA; OLIVEIRA, 2020).

A enzima ACE2 (Enzima Conversora da Angiotensina 2) está presente em muitos tipos de células e tecidos, especialmente nos pulmões. Além disso, é encontrado nos pneumócitos tipo 2, que são células localizadas nos alvéolos, onde o oxigênio é trocado pelo dióxido de carbono. O SARS-CoV-2 infecta as células por meio dessas enzimas, ou seja, a ACE2 é a porta de entrada para o vírus infectar uma série de células humanas. Isso faz com que as células liberem fatores do processo inflamatório e ativem macrófagos presentes nos alvéolos, importante para a indução de citocinas inflamatórias, que recrutam muitas células do sistema imunológico para infiltrar os pulmões. Essa ativação imune adicional pode levar à inflamação e danos aos tecidos, o que pode levar à progressão da doença (BEZERRA et al., 2020).

Desta forma, a necessidade de um perfil hematológico laboratorial da infecção pelo SARS-CoV-2 e seu monitoramento, torna-se de grande valia para o prognóstico e tratamento da doença. O hemograma completo avalia quantitativa e qualitativamente toda a linhagem hematopoiética e é utilizado para diagnosticar infecções comuns no Brasil. Portanto, pode ser usado para ajudar no diagnóstico de pacientes com COVID-19 e otimizar o acompanhamento clínico (PEREIRA et al., 2021).

2 OBJETIVOS

Traçar o perfil hematológico na infecção pelo vírus SARS-CoV-2, e como objetivo específico, analisar as alterações encontradas no leucograma, eritrograma e plaquetograma de pacientes com COVID-19, e suas correlações que tem sido descrita na



literatura.

3 METODOLOGIA

Indicar as metodologias utilizadas no trabalho para atingir os objetivos propostos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Primeiramente, os artigos foram escolhidos pelo nome, segundo o resumo, e após, foram lidos somente os que tinham relação com o tema escolhido para este estudo. Entre os 28 artigos escolhidos por meio do resumo, após leitura dos mesmos, foi usado para a pesquisa somente 10 que se aludiam diretamente ao tema. Compete aludir que todos os artigos foram lidos na íntegra, propendendo maior abrangência dos mesmos. As relações dos artigos escolhidos, com seus referentes autores, tipo de estudo, bases de dados e título, se encontram discriminados na tabela abaixo.

Tabela 1 - Relação dos artigos selecionados, autor (es), tipo de estudo, base de dados e título

Autor/Ano	Tipo do estudo	Periódico	Título	Alterações identificadas
BAO <i>et al.</i> , (2020)	Estudo descritivo e exploratório	Experimental Hematology and Oncology	SARS-CoV-2 induced thrombocytopenia as an important biomarker significantly correlated with abnormal coagulation function, increased intravascular blood clot risk and mortality in COVID-19 patients	Trombocitopenia
CARELLI <i>et al.</i> , (2020)	Estudo longitudinal e retrospectivo	Research, Society and Development	Alterações laboratoriais em pacientes com COVID-19	Velocidade de hemossedimentação, leucocitose



I SEVEN
CONGRESS OF HEALTH

DE PAULA <i>et al.</i> , (2021)	Revisão sistemática da literatura	Brasília Med.	Alterações hematológicas da covid-19	Trombocitopeni a, fração e contagem de plaquetas imaturas, linfopenia, neutrofilia, relação neutrófilo/linfóci to, ferritina e índice de anisocitose.
FAN <i>et al.</i> , (2020)	Estudo longitudinal e retrospectivo	American Journal of Hematology	Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection	Linfopenia
GUÇLU <i>et al.</i> , (2020)	Estudo qualitativ de abordagem exploratória e descritiva	Revista da Associação Médica Brasileira	Effect of COVID-19 on platelet count and its indices	Trombocitopenia
JONES; IRELAND, 2020	Estudo exploratório de abordagem qualitativa	Blood	Morphological changes in a case of SARS- CoV-2 infection	Linfopenia e neutrofilia
QIN <i>et al.</i> , (2020)	Estudo exploratório, descritivo, com abordagem quantitativa	Clinical Infectious Diseases	Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID- 19) in Wuhan, China	Eosinofilia
MARTINS <i>et al.</i> , (2021)	Estudo observaciona l, retrospectivo , quantitativo	Hematology, Transfusion and Cell Therapy	Alterações hematológicas em pacientes com covid-19 hospitalizados:	Leucocitose e neutrofilia



I SEVEN
CONGRESS OF HEALTH

estudo
retrospectivo

MIRONOV <i>A et al.</i> , (2021)	Estudo exploratório, descritivo, com abordagem quantitativa	European Review Medical and Pharmacologic al sciences	Prospects for the use of regulators of oxidative stress in the comprehensive treatment of the novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and its complications	Leucocitose e neutrofilia
TAHA <i>et al.</i> , (2020)	Estudo exploratório, descritivo, com abordagem quantitativa	Platelets	Platelets and renal failure in the SARS-CoV- 2 syndrome	Linfopenia

Fonte: autoria própria, 2021.

A apresentação dos resultados e discussão das informações alcançadas foi realizada de forma descritiva, permitindo ao leitor a avaliação da aplicabilidade da revisão integrativa organizada, de forma a atingir o objetivo desse método, isto é, quais as alterações hematológicas presentes em pacientes sintomáticos com COVID-19 têm sido descritas na literatura.

A maior parte dos achados hematológicos nas infecções por SARS-CoV-2 está relacionada com os leucócitos, as células de defesa do nosso organismo, com as plaquetas, células envolvidas em processos da hemostasia primária, e também com as proteínas relacionadas à coagulação. Além disso, alguns estudos apontam leves alterações nas hemácias, porém sem muita relação com a gravidade dos casos analisados.

Segundo Carelli et al., (2020), a anemia não foi um achado muito comum nos pacientes hospitalizados, entretanto, mostrou ter uma tendência decrescente em casos críticos da doença. Ademais, esses autores citaram ainda, que havia um aumento na velocidade de hemossedimentação (VHS) à medida que o estado clínico do paciente se



deteriorava. Esses achados sobre o aumento dos valores de VHS confirmam a sua ligação clássica com os processos inflamatórios considerando que o quadro de COVID-19, por si só, leva a um processo inflamatório generalizado, sendo essa a causa principal da morte, na maioria dos casos.

Outro parâmetro relacionado às hemácias, citado pelos estudos, é a velocidade de hemossedimentação (VHS), que consiste na medida da taxa de sedimentação das hemácias quando o sangue anticoagulado é colocado em um tubo graduado na posição vertical por um determinado tempo. Esse exame é uma estimativa do grau de inflamação geral, sendo considerado um teste não específico, ao passo que pode apresentar alterações em decorrência de vários fatores, como por exemplo, idade, gravidez, presença de anemia falciforme e hábitos de vida como o tabagismo (BAO et al., 2020).

Com relação à contagem de plaquetas, o achado mais relevante foi a trombocitopenia, ou seja, uma diminuição no número total de plaquetas circulantes, que em muitos artigos, como Gluçü et al., (2020), também foi associada a um mau prognóstico do paciente, pois baixos níveis de plaquetas em pacientes com COVID-19 grave refletem quadros de coagulação intravascular disseminada (CIVD), que podem levar o indivíduo ao óbito de forma mais rápida.

De Paula et al., (2021), explicam possíveis mecanismos para a trombocitopenia na infecção pelo SARS-CoV-2, como por exemplo, o ataque viral às células tronco hematopoiéticas, mediado pela ECA-2 expressa em tecidos hematopoiéticos e linfoides. Esses autores apontam ainda que a diminuição da maturação e diferenciação dos megacariócitos, por meio da diminuição da produção da trombopoetina (TPO), que é sintetizada por uma variedade de células, como os hepatócitos, seria outro possível mecanismo.

Essa relação ocorre porque os hepatócitos também expressam a ECA-2 e, desta forma, podem ser infectados pelo SARS-CoV-2, que leva a um dano hepático. Esse dano dificulta a produção de TPO, e eventualmente, inibe a diferenciação e maturação dos megacariócitos, os precursores das plaquetas. Gluçü e colaboradores (2020), explicam ainda, que ocorre o aumento na depuração e consumo das plaquetas, bem como danos pulmonares, que podem ser outros mecanismos para a infecção.

Em relação aos leucócitos e o SARS-CoV-2, quando foi realizada a busca por



dados, pôde-se observar que a alteração mais relatada nos estudos foi a presença de uma significativa linfopenia (diminuição na contagem de linfócitos circulantes), a qual era bastante notável na admissão dos pacientes (TAHA et al., 2020).

Segundo Fan et al., (2020), que na China analisaram, caso a caso, os dados dos prontuários de pacientes com diagnóstico laboratorial positivo para COVID-19, a linfopenia foi identificada, em média, em cerca de 70,9% dos infectados. Esse achado laboratorial mostrou ser inversamente proporcional à gravidade da doença, sendo mais alto em pacientes que tinham casos leves ou que se recuperaram, e mais baixo naqueles que evoluíram com doença grave ou crítica, bem como naqueles que não sobreviveram ao vírus.

Os autores Jones e Ireland (2020), comprovaram que existe linfopenia em pacientes críticos, porém o autor não observou leucopenia, mas sim aumento de neutrófilos, o que pode comprovar, e sim um aumento de neutrófilos, o que poderia justificar a normalidade ou aumento dos leucócitos totais (leucocitose). Segundo os autores, o motivo da diminuição dos linfócitos está na redistribuição dos linfócitos para o local da infecção, aumento do consumo e hematopoiese ineficaz.

Contudo, Mironova et al., (2021), relatam em seu estudo que 41 casos graves de COVID-19 apresentaram níveis crescentes de leucócitos e neutrófilos, resultando em leucocitose e neutrofilia. O aumento de neutrófilos pode estar relacionado à tempestade de citocinas causada pelos linfócitos em resposta à invasão do vírus e é causada por infecções bacterianas secundárias. Níveis elevados dessas citocinas irão produzir uma série de respostas imunológicas, causando insuficiência respiratória ou de múltiplos órgãos, levando a danos nos tecidos. A interleucina 6 é uma das principais citocinas aumentadas no sangue de pacientes não sobreviventes, indicando que o nível elevado desta interleucina é consistente com casos fatais de infecção por SARS-CoV-2.

A NLR (proporção de neutrófilos para linfócitos) é outro marcador importante para avaliar a progressão e o prognóstico de pacientes com infecção por SARS-CoV-2. Um aumento no NLR representa um aumento significativo nos neutrófilos e uma diminuição nos linfócitos (MIRONOVA et al., 2021).

De acordo com Martins et al., (2021) Em uma análise de 72 pacientes com COVID-19, linfopenia e leucopenia ocorreram em 54,2% e 27,8% dos pacientes,



I SEVEN
CONGRESS OF HEALTH

respectivamente. No mesmo estudo, as contagens de leucócitos e neutrófilos e a proporção de neutrófilos para linfócitos (NLR) foram relativamente altas, porque um NLR alto indica um fator de risco para agravamento da doença e aumento da mortalidade em pacientes com COVID-19.

Os autores Qin et al., (2020) também relataram a mesma situação. Eles disseram que além da linfopenia, a maioria dos pacientes também aumentou os neutrófilos devido aos linfócitos (NLR) em pacientes em estado grave. Com o aumento de neutrófilos e NLR, a procalcitonina (um marcador útil de infecção bacteriana sistêmica) também aumentou, indicando que infecções bacterianas secundárias podem ser causadas por distúrbios do sistema imunológico (QIN et al., 2020).

Segundo Qin e colaboradores (2020), 82,5% dos pacientes com COVID-19 grave reduziram a contagem de eosinófilos. Também se acredita que a eosinofilia pode ser decorrente do aumento do recrutamento de células nas vias aéreas e tecidos infectados pelo vírus SARS-CoV-2 e / ou redução da liberação de medula óssea devido à supressão da medula óssea causada pelo vírus, resultando em danos no microambiente medular perfeito.

Em comparação com pacientes com eosinófilos normais, os pacientes com contagens baixas de eosinófilos têm maior probabilidade de apresentar sintomas clínicos de COVID-19, como febre, falta de ar e fadiga. Isso significa que atenção especial deve ser dada ao monitoramento dos eosinófilos circulantes no sangue periférico, pois contagens baixas podem estar relacionadas a estágios graves, e um aumento dos eosinófilos no sangue pode indicar um bom prognóstico (QIN et al., 2020).

Portanto, de acordo com Gluçü e colaboradores (2020), contar eosinófilos e linfócitos juntos é muito útil para ajudar a diagnosticar a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 em pacientes suspeitos com sintomas típicos.

Jin et al., (2020) relataram em um estudo sobre alterações morfológicas em esfregaços de sangue de pacientes com COVID-19 que, nos neutrófilos, essas alterações estão relacionadas à granulação nuclear e citoplasmática, principalmente devido à presença de granulações escuras aglomeradas no citoplasma (semelhante a grânulos tóxicos) e áreas agranulares periféricas azuis claras. Esses autores também notaram a presença de neutrófilos.



Em relação aos achados relacionados à coagulação, Long et al., (2020) relataram que o aumento dos níveis de D-dímero e o alargamento do tempo de protrombina (TP) são as anormalidades mais comuns nos casos de COVID-19. A gravidade está diretamente relacionada ao necessidade de cuidados, pois estão relacionados a um maior risco de trombose e eventos hemorrágicos.

O processo de hemostasia secundária envolve a participação de vários componentes enzimáticos e alguns íons, que podem ser ativados por duas vias, a interna, que é iniciada pelo contato entre o sangue e componentes do tecido (como o colágeno), e a exógena, que pode ser ativada a partir do fator tecidual (tromboplastina). Ambas as vias culminam com a ativação do fator X, na chamada via comum da coagulação, cujo produto final é a formação de uma forte rede de fibrina, que evita ressangramento no local em caso de sangramento (JIN et al., 2020).

Os índices eritrocitários (glóbulos vermelhos, hemoglobina e hematócrito) foram relativamente diminuídos em pacientes no grupo gravemente doente foi relativamente menor, enquanto o RDW (parâmetro morfológico) foi aumentou significativamente no grupo grave. Essas alterações podem levar à anemia, que é o resultado de dano imunológico e supressão da medula óssea, envolvendo um grande número de glóbulos vermelhos imaturos, proliferação de linhagem eritróide e apoptose de glóbulos vermelhos no sangue periférico. Isso acabará por danificar seu tamanho e forma (JIN et al., 2020).

Esses fatores acabarão por levar a um aumento na distribuição dos glóbulos vermelhos. O aumento do RDW representa um resultado negativo em muitos diagnósticos de doenças, pois está associado a um alto risco de morbimortalidade. Por outro lado, fornece informações importantes sobre o prognóstico de curto e longo prazo, pois indica um distúrbio grave de eritropoiese (MIRONOVA et al., 2021).

De acordo com Liu e Zhang (2020), 1.641 pacientes com diagnóstico de COVID-19 tiveram um RDW maior que 14,5% na admissão, e o risco de morte aumentou 31%, enquanto os pacientes com RDW menor ou igual a 14,5% tiveram um risco menor (11%). Pacientes com RDW aumentado durante a admissão também apresentam risco aumentado de morte.

No entanto, Violi, F. et al. (2020) comprovaram que pacientes hospitalizados com COVID-19 sofreram dano oxidativo devido à ativação do receptor NOX-2 (NADPH



oxidase-2), o que indica que é um fator agravante de complicações trombóticas e Isso ocorre porque o NOX-2 causa agregação plaquetária por meio da produção excessiva de peróxido de hidrogênio, isoprostano ou inativação de óxido nítrico. Estudos têm demonstrado que o aumento do dano oxidativo associado ao aumento do colesterol LDL pode desencadear a ativação plaquetária excessiva, o que pode levar à formação de trombos. Portanto, se a dislipidemia de COVID-19 piorar, o aumento da lipoproteína de baixa densidade oxidada ativará o receptor CD36 nas plaquetas, agravando ainda mais a ativação plaquetária.

Anomalias na morfologia plaquetária também foi demonstrada no estudo de Zini et al., 2020, constatando principalmente a presença de plaquetas gigantes, geralmente hipercromáticas, vacuolizadas, sendo que algumas apresentavam pseudópodes, não apenas em pacientes com trombocitose, mas também naqueles com trombocitopenia. Por outro lado, Liu e Zhang (2020), também observou a presença de trombocitopenia, plaquetas gigantes e megacariócitos (células responsáveis pela produção de plaquetas na circulação) em esfregaços de sangue. Os autores relatam que essas alterações podem ser causadas por distúrbios graves e reversíveis da produção de células da medula óssea em pacientes sintomáticos com COVID-19 (ZINI et al., 2020).

5 CONCLUSÕES

Tendo em vista a análise dos dados obtidos por diversos pesquisadores ao redor do mundo e aqui apresentados, fica claro que as principais alterações hematológicas observadas durante o COVID-19 são preditores de mau prognóstico da doença, incluindo linfopenia, aumento de células de neutrófilos, D- dímero e o alargamento do TP. As principais alterações hematológicas que predizem um bom prognóstico durante a infecção por SARS-CoV-2 são linfocitose, valores normais de D-Dímero e do TP.

Portanto, fica evidente a importância de se compreender as alterações hematológicas no COVID-19, pois podem determinar rapidamente quais pacientes têm maior probabilidade de necessitar de cuidados intensivos, aumentando assim as chances de sobrevivência das pessoas infectadas.



REFERÊNCIAS

- Bao, c. Et al. Sars-cov-2 induced thrombocytopenia as an important biomarker significantly correlated with abnormal coagulation function, increased intravascular blood clot risk and mortality in covid-19 patients. *Experimental hematology & oncology*, v. 9, n. 1, p. 1-8, 2020.
- Bezerra, a. C.v. et al. Fatores associados ao comportamento da população durante o isolamento social na pandemia de covid-19. *Ciência & saúde coletiva*, v. 25, p. 2411-2421, 2020.
- Carelli, g. Z. Et al. Alterações laboratoriais em pacientes com covid-19. *Research, society and development*, v. 9, n. 12, p. E30191211115-e30191211115, 2020.
- Dias, v. M. C. H. Et al. Orientações sobre diagnóstico, tratamento e isolamento de pacientes com covid-19. *J infect control*, v. 9, n. 2, p. 56-75, 2020.
- De paula, h. I. Et al. Alterações hematológicas da covid-19. *Brasília med*, v. 58, p. 1-6, 2021.
- Duarte, p. M. Covid-19: origem do novo coronavírus. *Brazilian journal of health review*, v. 3, n. 2, p. 3585-3590, 2020.
- Fan, b. E. Hematologic parameters in patients with covid-19 infection: a reply. *American journal of hematology*, 2020.
- Fleury, m.k. a covid-19 e o laboratório de hematologia: uma revisão da literatura recente. *Revista brasileira de análises clínicas, rio de janeiro*, v. 52, n. 2, p. 131-7, 2020.
- Fonseca, g.h.h. et al. Hematopoese. In: *clínica médica [2ed. Ampl. Rev.]*. Manole, 2016.
- Güçlü, e. Et al. Effect of covid-19 on platelet count and its indices. *Revista da associação médica brasileira*, v. 66, p. 1122-1127, 2020.
- Guerrer, m. I. Et al. Hematopoese extramedular como achado incidental em exame de imagem na emergência: relato de caso. *Rev. Méd. Paraná*, p. 58-61, 2019.
- Jin, y; yang, h; ji, w; wu, w; chen, s; zhang, w. Duan, g.. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of covid-19. *Viruses*, 12(4), 372, 2020.
- Jones, j. R.; ireland, r. Morphological changes in a case of sars-cov-2 infection. *Blood*, v. 135, n. 25, p. 2324, 2020.
- Liu, x; zhang, r; he, g. Hematological findings in coronavirus disease 2019: indications of progression of disease. *Annals of hematology*, 99(7), 1421-1428, 2020.



I SEVEN
CONGRESS OF HEALTH

Long, h; nie, l; xiang, x; li, h; zhang, x; fu, x; ren, h; liu, w; wang, q; wu, q. D-dimer and prothrombin time are the significant indicators of severe covid-19 and poor prognosis. *Biomed research international*, 2020.

Martins, m. L. Et al. Alterações hematológicas em pacientes com covid-19 hospitalizados: estudo retrospectivo. *Hematology, transfusion and cell therapy*, v. 43, p. S32, 2021.

Mironova, g. D.; belosludtseva, n. V.; ananyan, m. A. Prospects for the use of regulators of oxidative stress in the comprehensive treatment of the novel coronavirus disease 2019 (covid-19) and its complications. *Eur rev med pharmacol sci*, v. 24, n. 16, p. 8585-8591, 2020.

Pereira, a.f. et al. Alterações hematológicas e hemostasia na covid-19: uma revisão de literatura. *Research, society and development*, v. 10, n. 11, p. E171101119409-e171101119409, 2021.

Qin, c. Et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (covid-19) in wuhan, china. *Clinical infectious diseases*, v. 71, n. 15, p. 762-768, 2020.

Silva, d. F.; oliveira, m.l.c. epidemiologia da covid-19: comparação entre boletins epidemiológicos. *Comun. Ciênc. Saúde*, 2020.

Sonsim, g. S. Et al. Aspectos epidemiológicos da covid-19 em pacientes com doença onco-hematológica atendidos em hospitais universitários da grande vitória: experiência de 12 meses. *Hematology, transfusion and cell therapy*, v. 43, p. S529-s530, 2021.

Taha, m. Et al. Platelets and renal failure in the sars-cov-2 syndrome. *Platelets*, v. 32, n. 1, p. 130-137, 2021.

Zini, g; bellesi, s; ramundo, f; d'onofrio, g. Morphological anomalies of circulating blood cells in covid-19. *American journal of hematology*, 95(7), 870–872, 2020.